



Dünya Sıtma Günü

25 Nisan 2020



KLİMUD Tıbbi Parazitoloji Çalışma Grubu

25 Nisan Dünya Sıtma Günü Mesajı

Dünyanın en ölümcül beş enfeksiyon hastalığından biri olan sıtma, bu yıl COVID-19 pandemisinin gölgesinde anıldı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 23 Nisan'da yayınladığı bir analizde, artan COVID-19 enfeksiyonları nedeniyle sıtmanın endemik olduğu bölgelerde korunma ve tedavi kampanyalarında ciddi bir gerileme olduğunu ve buna bağlı olarak bu yıl özellikle Sahra altı Afrika'da sıtma ölümlerinin iki katına çıkabileceğini bildirmiştir. Zimbabve'den gelen ilk bulgular vaka artışını doğrulamaktadır. DSÖ, endemik bölgelerde ateşin en sık nedeninin COVID-19'dan daha sıklıkla sıtma olduğunun hatırlatmasını yapmış ve sıtma tanı ve tedavi hizmetlerinin devamlılığının önemini vurgulamıştır. COVID-19 ve sıtmanın birlikte anıldığı bir diğer konu ise sıtma ilaçları olan klorokin ve türevi hidrosiklorokinin COVID-19 tedavisinde kullanılmasıdır. Bu konu sıtma bilgilendirme notumuzun sonunda tartışılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 raporunda, dünya çapında 228 milyon sıtma vakasının olduğu bildirilmiştir. Sıtmaya bağlı ölümlerin sayısı 405.000 olarak belirtilmiş ve tüm sıtma ölümlerinin% 67'sini (272 000) beş yaş altı çocukların oluşturduğu kaydedilmiştir. Sıtma vakalarının% 93'ü ve sıtma ölümlerinin ise % 94'ü Afrika Bölgesi'nde izlenmiştir. DSÖ raporunda; *P. falciparum*, Afrika Bölgesi'ndeki tahmini sıtma vakalarının % 99,7'sini; Güney-Doğu Asya Bölgesi'ndeki vakaların % 50'sini, Doğu Akdeniz'deki vakaların % 71'ini ve Batı Pasifik'teki vakaların % 65'ini oluşturmaktadır. *P. vivax*, Amerika Bölgesinde, sıtma vakalarının % 75'ini temsil eden baskın parazittir. Sevindirici bir şekilde 2000-2014 yılları arasında sıtmaya bağlı ölümlerin sayısı dünya çapında% 40 azalarak 743.000'den 446.000'e düşmüştür. Ancak son yıllarda bu ilerleme durma noktasına gelmiş ve 2014-2018 döneminde yeni enfeksiyonların azaltılmasında küresel bir kazanım olmadığı bildirilmiştir.

Ülkemizde 2010 yılından beri yerli vaka görülmemiş olmakla birlikte, artan seyahat hareketleri nedeniyle dışarıdan gelen vakalar hala görülmektedir. Etkeni taşıyan anofelin pek çok bölgemizde bulunduğu göz önüne alındığında, ciddi halk sağlığı problemi oluşturma potansiyeli bulunan bu hastalıkla mücadeleye kesintisiz devam edilmelidir. KLİMUD Tıbbi Parazitoloji Çalışma Grubu her yıl düzenlediği "Kan Parazitleri Tanı Kursu" içeriğinde Tıbbi Mikrobiyoloji uzman ve uzmanlık öğrencilerine bu önemli parazitin tanısı konusunda eğitim vermektedir.

Sıtma Hakkında Kısa Bilgilendirme Notu

Sıtma, *Plasmodium* türlerinin neden olduğu, insandan insana dişi anofel sineklerinin ısırmasıyla bulaşan paraziter bir enfeksiyondur. Hayatı tehdit eden sıtma, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. İnsanlarda hastalık yapan beş tür vardır ve bunlar görülme sıklığına göre sıralandığında; *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria* ve *P. knowlesii*'dir.

Kimler Risk Altındadır?

DSÖ 2019 Dünya Sıtma Raporu'na göre, halen dünya nüfusunun yarısı sıtma riski altındadır. Sıtma vakalarının ve ölümlerinin çoğu Sahra altı Afrika'da meydana gelir. Bununla birlikte, Güneydoğu Asya, Batı Pasifik, Amerika ve ülkemizin de içinde bulunduğu Doğu Akdeniz'de enfeksiyonlar görülür. Herkes sıtmaya yakalanabilir ancak bazı gruplar, sıtmaya daha sık yakalanma ve daha ağır hastalık geliştirme riski altındadır. Bunlar arasında bebekler, beş yaşın altındaki çocuklar, hamile kadınlar, AIDS'li hastalar ve turistler sayılabilir. Ulusal sıtma kontrol programları, bu grupları korumak için özel önlemler almalıdır.

Hastalık Belirtileri

Sıtma akut ateşli bir hastalıktır. Semptomlar genellikle enfektif sivrisineğin ısırmasından 10-15 gün sonra ortaya çıkar. İlk belirtiler ateş, baş ağrısı ve titremedir. *P. falciparum* sıtması 24 saat içinde tedavi edilmezse, ciddi hastalığa ilerleyebilir ve sıklıkla ölüme yol açabilir. Çocuklarda: şiddetli anemi, metabolik asidoz ile ilişkili solunum sıkıntısı veya serebral sıtma bulgularından bir veya daha fazlası görülebilir. Yetişkinlerde, çoklu organ yetmezliği sık görülür. Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde ise, insanlarda kısmi bağışıklık gelişebilir ve asemptomatik enfeksiyonlar izlenebilir.

Bulaş Yolları

Sıtma, dişi anofel sivrisineklerinin ısırmasıyla bulaşır. Bilinen 400'den fazla anofel türü vardır ve bunlardan 30'u sıtma vektörleridir. Önemli vektör türlerinin tümü alacakaranlık ve şafak arasında ısırır. Dişi sivrisinekler yumurtalarını beslemek için bir kan emerler. Aktarım yoğunluğu; parazit, vektör, insan konakçı ve çevre ile ilgili faktörlere bağlıdır. Anofel sivrisinekleri, yumurtalarını su içinde bırakırlar ve sonunda yetişkin sivrisinekler olarak ortaya çıkarlar. Bulaşma, sivrisineklerin sayısını ve hayatta kalmasını etkileyebilecek iklim koşullarına da bağlıdır. Sıtma salgınları, uygun koşulların oluşması halinde, sıtmaya karşı bağışıklığın düşük olduğu bölgelerde veya insanlar iş bulmak için/ mülteci olarak yoğun sıtma bulaşan bölgelere geçtiğinde ortaya çıkabilir.

Tanı ve Tedavi

Sıtmanın erken tanı ve tedavisi hastalığı azaltır ve ölümleri önler. DSÖ, tüm sıtma şüpheli vakaların tedaviyi uygulamadan önce mikroskopi veya hızlı tanı testi kullanılarak doğrulanmasını önerir. Yüksek ilaç direnci nedeniyle *P. falciparum* sıtması için artemisin temelli kombinasyon tedavileri önerilir. Antimalaryal ilaçlara direnç önemli bir sorundur. *P.*

falciparum türünün klorokin ve sülfadoksin-primetamin direnci, 1950'lerde yaygınlaşmış ve sıtma kontrol çalışmalarına zarar vermiştir. Antimalaryal ilaçların etkinliğinin korunması sıtma kontrolü ve eliminasyonu için kritik öneme sahiptir. Sıtma endemik ülkelerde ilaç direncinin erken saptanmasını ve buna yanıt verilmesini sağlamak için ilaç etkinliğinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Daha ayrıntılı öneriler, Nisan 2015'te yayınlanan "WHO Sıtma tedavisi için kılavuz ilkeler" rehberinde mevcuttur.

Korunma

Hasta bireylerin tedavi edilmesi ve vektör kontrolü sıtma iletimini önlemenin ve azaltmanın ana yoludur. Hasta olan herkes özenle tedavi edildiğinde bulaş zinciri kırılacağı için enfeksiyon sayıları azalacaktır. Vektör kontrolünde ise böcek ilacı uygulanmış cibinliklerin kullanılması ve iç mekanların ilaçlanması etkilidir.

Riskli bölgelere yolculuk yapanlarda kemoprofilaksi ile sıtma önlenir. Orta ila yüksek bulaşma bölgelerinde yaşayan hamile kadınlar için, sülfadoksin-pirimetamin ile aralıklı önleyici tedavi önerilmektedir. Benzer şekilde, Afrika'nın yüksek bulaşma bölgelerinde yaşayan bebekler için, rutin aşılamaların yanı sıra 3 doz sülfadoksin-pirimetamin ile aralıklı önleyici tedavi önerilmektedir. DSÖ, 2012'den bu yana, yüksek bulaşma mevsimi boyunca 5 yaşın altındaki tüm çocuklara aylık amodiaquine ve sülfadoksin-pirimetamin kombinasyonu uygulanmasını önermektedir.

Sürveyans ve Eliminasyon

Surveyans, hastalığın izlenmesini ve alınan verilere dayanarak harekete geçilmesini sağlar. Etkili surveyans eliminasyon için gereklidir. Mart 2018'de DSÖ sıtma sürveyansı referans kılavuzu yayınlamıştır. Bu el kitabı küresel gözetim standartları hakkında bilgi verir ve ülkelere gözetim sistemlerini güçlendirme çabalarında rehberlik eder.

Sıtma eliminasyonu, belirli bir sıtma türünün belirli bir coğrafi alanda lokal iletiminin kesintiye uğraması olarak tanımlanır. En az üç yıl üst üste yerli sıtma vakası görülmeyen ülkeler eliminasyon sağlamış olarak kabul edilir. Ülkemizde 2010 yılından beri yerli vaka izlenmemiştir. 2018 yılı itibarıyla, Dünya'da 27 ülkede eliminasyon sağlanmıştır.

Sıtma Aşısı

Sıtma parazitinin karmaşık yapısı aşı geliştirilmesini çok zor bir iş haline getirir. Şu anda 20'den fazla aday aşı klinik çalışmalarla değerlendirilmektedir veya ileri klinik öncesi gelişim aşamasındadır. Son ilerlemeler, RTS,S / AS01 aday aşısının Faz 3 çalışmasının tamamlanması ve Avrupa İlaç Ajansı ve DSÖ tarafından değerlendirilmesi ile kaydedilmiştir. RTS, S/AS01 (RTS, S), Afrikalı çocuklarda sıtmayı önemli ölçüde azaltan ilk ve bugüne kadar tek aşıdır. Sadece en sık ve ölümcül sıtma paraziti olan *P. falciparum*'a karşı etkilidir. Büyük ölçekli klinik çalışmalarda bu aşının, dört doz aşılama çocuklarda, dört yıllık bir süre boyunca 10 sıtma vakasında yaklaşık 4'ünü önlediği gösterilmiştir.

Klorokin ve hidroksiklorokin COVID-19 tedavisinde kullanımı

COVID-19 tedavisinde, pandeminin ilk günlerinden itibaren klorokin ve analog türevi hidroksiklorokininin immünmodülatör olarak kullanılması önerilmektedir. Ancak FDA, CDC ve NIH, COVID-19 tedavisinde klorokin veya hidroksiklorokin kullanımı için yeterli klinik verinin olmadığını bildirmektedir. Ayrıca, klorokin veya hidroksiklorokin kullanıldığında, klinisyenlerin hastayı özellikle uzun QTc aralığı gibi yan etkiler açısından izlemelerini önerilmektedir.

Klorokin, 1934'te geliştirilen antimalaryal bir ilaçtır. Klorokin analogu olan hidroksiklorokin, 1946'da geliştirilmiştir ve sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkları tedavi etmek için kullanılır. COVID-19 tedavisinde etkilerinin benzer olduğu önerilmekle birlikte, hidroksiklorokin daha az toksisiteye sahiptir ve daha az ilaç etkileşimi vardır. Hidroksiklorokin, hücre içi pH'ı arttırarak, antijen sunan hücrelerde lizozomal aktiviteyi inhibe ederek, MHC-II aracılı T hücrelerine otoantijen sunumunu önlemektedir. T-hücresi aktivasyonunu, fark, ko-stimülatör proteinlerin (örn: CD4-T hücreleri üzerinde CD154) ekspresyonunu ve T hücreleri ve B hücreleri (örn: IL-1, IL-6 ve TNF) tarafından sitokin üretimini azaltmaktadır. Bu yolla hafif hastalığın, ağır hastalığa ilerlemesini engellemektedir. Hidroksiklorokin ve klorokin, immünmodülasyon rolüne ek olarak, koronavirüsler tarafından hücre girişi için gerekli iki önemli adım olan reseptör bağlanmasını ve membran füzyonunu inhibe etmektedir. Klorokinin, anjiyotensin dönüştürücü ACE2 reseptörü glikolizasyonuna müdahale ettiği ve konak hücre ile virüs füzyonunu bloke ederek antiviral bir etki yaptığı gösterilmiştir. Klorokin, virüs tarafından hücre girişi mekanizması olarak kullanılan endozomların pH'ını arttırarak, virüs ve endozomun füzyonunu engellemekte ve antiviral bir etki yapmaktadır. Her iki ilacın kullanımı hakkında çalışmalar ve tartışmalar devam etmekle birlikte, hidroksiklorokin hali hazırda ülkemizde COVID-19 sağaltım protokolünde yer almaktadır.

Kaynaklar

- WHO. Malaria. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
- Dünya Sağlık Örgütü Raporu. <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2019/en/>
- Sıtma için Global Teknik Strateji, 2016-2020. <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/en/>
- Sıtma Tedavi Rehberi. <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
- Sıtma Vektör Kontrolü. <https://www.who.int/vector-control/en/>
- WHO. Jointly addressing endemic malaria and pandemic COVID-19. 23 April 2020. https://www.who.int/malaria/areas/epidemics_emergencies/covid-19/who-gmp-response-covid-19.pdf?ua=1
- National Institution of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/antiviral-therapy/>
- FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or->